

EFEK PENAMBAHAN POLIVINIL PIROLIDON TERHADAP DISOLUSI TABLET PARASETAMOL

Iskandar Soedirman, Agus Siswanto, Reza Pramitha Habsari

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. Raya Dukuwaluh PO BOX 202 Purwokerto 53182

ABSTRAK

Parasetamol merupakan obat yang mempunyai sifat agak sukar larut dalam air sehingga di tambahkan bahan pembasah untuk menurunkan sudut kontak agar mudah terbasahi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh penambahan polivinil pirolidon terhadap sifat fisik dan disolusi tablet parasetamol. Dalam penelitian ini dibuat tiga formula tablet parasetamol dengan konsentrasi polivinil pirolidon yang berbeda (0,10%, 0,15%, 0,20%) sebagai bahan pembasah. Tablet dibuat dengan metode granulasi basah dan kemudian tablet diuji sifat fisiknya meliputi kekerasan, kerapuhan, waktu hancur. Diuji disolusinya dengan medium dapar fosfat pH 5,8. Hasil penelitian ini menunjukan bahwa penambahan polivinil pirolidon sebagai bahan pembasah berpengaruh terhadap sifat fisik tablet parasetamol. Semakin besar konsentrasi bahan pembasah, maka tablet semakin rapuh, kekerasannya semakin kecil, waktu hancurnya semakin cepat, persentase kadar terlarut pada menit ke-30 semakin tinggi. Dan yang memenuhi syarat farmakope adalah yang konsentrasinya 0,15% dan 0,20%.

Kata kunci : polivinil pirolidon, bahan pembasah, tablet parasetamol

ABSTRACT

Paracetamol is kind of drug which is rather difficult to dissolve so it should be added water for its dissolving decrease relating for. The aim of this research were to know the effect of polyvinylpyrrolidone addition. In this research four formula of paracetamol tablet were made by varied concentration of polyvinylpyrrolidone (0.10%, 0.15%, 0.20%) as wetting agent. Paracetamol tablet were formulated by wet granulation method, and the tablet were tested its physical characteristics including the hardness, friability, disintegration time. Disolution rate were assaid by phosphate buffer medium at pH 5,8. The result of this research showed that addition of polyvinylpyrrolidoneas wetting agent influenced on paracetamol tablet physical characteristics. The more concentration of wetting agent, the more friability, the less of hardness, the faster of disintegration time and the increasing of C_{30} . and at concentration 0.15% and 0.20% are according to pharmacopea.

Keywords : Polyvinylpyrrolidone, wetting agent, paracetamol tablet

Pendahuluan

Parasetamol adalah derivat asetanilida yang berkhasiat sebagai analgetik dan antipiretik tetapi tidak anti radang (Tan dan Rahardja, 2002:318). Parasetamol larut dalam 70 bagian air hal ini berarti parasetamol agak sukar larut dalam air dengan pemerian serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit (Depkes RI, 1979:37).

Bahan-bahan hidrofobik mengakibatkan pembasahan menjadi buruk oleh partikel-partikel karena adanya tegangan antar muka antara fase air, fase uap dan fase padat. Pembasahan menjadi buruk karena adanya kantung-kantung udara yang sangat kecil yang berada pada zat padat sehingga sulit terbasahi oleh media air, maka obat akan sulit terdisolusi (terlarut) (Lachman dkk, 1994:987). Dan disolusi merupakan tahapan yang mengontrol laju absorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah seperti pada tablet parasetamol (Martin dkk, 1993:846).

Disolusi didefinisikan sebagai jumlah obat yang terlarut per satuan waktu dibawah kondisi, temperatur, dan komposisi medium yang telah distandarisasi. Salah satu faktor yang

mempengaruhi proses disolusi tablet adalah ada atau tidaknya bahan pembasah (Sulaiman, 2007 : 209-211).

PVP (Polivinilpirolidon) adalah salah satu jenis bahan tambahan yang mudah membentuk kompleks dengan bahan obat yang sukar larut dalam air sehingga dapat meningkatkan kelarutannya (Genedi, 1978:114-115).

Suatu bahan obat yang diberikan pada pasien tidak harus memiliki daya larut air untuk kemanjuran terapeutiknya. Umumnya senyawa yang kelarutannya kecil dalam air, memperlihatkan absorpsi yang kecil pula, sehingga menghasilkan respon terapeutik yang minimum (Lachman dkk, 1994:482).

Pemberian obat melalui mulut merupakan cara pemberian yang paling utama untuk memperoleh efek sistemik. Dari obat-obat yang di berikan melalui mulut sediaan padat merupakan bentuk yang paling disenangi (Lachman dkk, 1994:643).

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Bahan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut parasetamol (kualitas farmasi dari Brataco), PVP (kualitas farmasi),

Laktosa (kualitas farmasi), Avicel pH 101 (kualitas farmasi), Magnesium stearat (kualitas farmasi), Gelatin (kualitas farmasi), Kalium fosfat monobasa (kualitas farmasi), Natrium hidroksida (kualitas farmasi), Alkohol 96% (kualitas farmasi).

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah : neraca analitik (*Shimadzu Ay 220*), oven (*Memert*), penggaris, stopwatch (*casio*), mesin pencetak tablet, alat uji kerapuhan

(*abrasive tester*), alat uji kekerasan (*Hardness Monsanto stokes*), alat uji kehancuran, corong waktu alir, alat disolusi tipe dayung (*LID-6D dissolution terster, vanguard pharmaceutical*), spektrofotometer UV, pH meter, pengaduk kaca, labu takar (*pirex*), pipet volume (*pirex*), kuvet, gelas piala (*pirex*), dan gelas ukur (*pirex*).

Cara Kerja

Pembuatan tablet parasetamol

Tabel 1. Rancangan Formulasi Tablet Parasetamol

Bahan	Formula		
	I	II	III
Parasetamol (mg)	250	250	250
Laktosa (mg)	25,275	25,275	25,275
PVP(mg)	0,065	0,0975	0,13
Mg stearat (mg)	0,975	0,975	0,975
Avicel (mg)	48,75	48,75	48,75
Gelatin (mg)	16,5	16,5	16,5

Catatan :Bobot tiap tablet 325 mg

Parasetamol dicampur dengan PVP yang sudah dilarutkan dalam alkohol 96% sampai zat aktif terbasahi. Kemudian tambahkan zat pengisi (laktosa), bahan penghancur (avicel) sebanyak 9,750 g diaduk sampai homogen. Ditambahkan musilago gelatin 16,5 g selanjutnya pembuatan massa granul sampai diperoleh granul yang baik ditandai dengan bila massa

granul dikempal lalu dipatahkan tidak ada massa yang rontok. Selanjutnya diayak dengan No ayakan 12 Mesh dan dilanjutkan pengeringan granul tersebut pada oven dengan suhu 40-60°C selama 17 jam. Granul yang telah kering diayak lagi dengan ayakan No. 14 Mesh agar diperoleh ukuran yang optimum. Setelah didapatkan granul kering di tambahkan bahan penghancur (Avicel)

sebanyak 9,750 g dan bahan pelicin (Mg Stearat) kemudian di aduk sampai homogen. Selanjutnya campuran granul siap dikempa dan di uji sifat mengalir. Kemudian campuran granul ditablet dengan mesin tablet. Kemudian tablet yang diperoleh diuji sifat fisik tablet dan uji disolusinya.

Uji Sifat Fisik Granul

Timbang granul kering 50 g, dimasukan dalam alat uji kecepatan alir, yang berupa corong dan di hitung waktu alirnya untuk serbuk atau granul. Pada umumnya serbuk dikatakan mempunyai sifat alir yang baik jika 100 g serbuk yang di uji mempunyai kecepatan alir 10 g/detik (Sulaiman, 2007:150).

Pemeriksaan sifat Tablet

Keseragaman Bobot

Timbang 20 tablet satu persatu, hitung rata-rata bobot tablet, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari 5%, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari 10% (Depkes RI, 1995:911).

Kekerasan Tablet

Letakan sebuah tablet dalam alat logam kecil lalu diatur tekanannya, sehingga tablet stabil ditempatnya dan

jarum penunjuk berada pada skala 0. Putar ulirnya sehingga tablet akan terjepit semakin kuat, dengan menaiknya tekanan tablet yang ditransfer melalui sebuah per maka akhirnya tablet tersebut pecah. Besarnya tekanan dibaca langsung pada skala (Voigt, 1995:221).

Kerapuhan tablet

Pengujian kerapuhan yaitu dengan cara bebaskan debu 20 tablet dengan aspirator. Tablet ditimbang pada neraca analitik, kemudian dimasukan dalam alat uji keausan abrasiv tester yang diputar pada kecepatan 25 putaran permenit dan uji selama 4 menit (Voigt, 1995:223). Percobaan ini dilakukan 3 kali pada setiap formula. Kehilangan berat lebih kecil dari 0,5% - 1% masih dapat dibenarkan (Lachman dkk, 1994:654).

Waktu hancur

Untuk menguji waktu hancur memakai 6 tabung gelas sepanjang 3 inci yang terbuka dibagian atas, sedangkan dibagian bawah keranjang ada saringan ukuran 10 Mesh untuk menguji waktu hancur, tiap tabung diisi oleh 1 tablet, kemudian keranjang diletakan pada *beaker* berisi air bersuhu 37° C. Keranjang ini bergerak turun naik, tablet harus tetap berada 2,5 cm dari

permukaan atas cairan dan 25 cm dari atas beaker, gerakan naik turun keranjang berisi tablet diatur oleh sebuah motor yang bergerak sepanjang 5-6 cm pada frekwensi 28-32 kali permenit, kerapuhan tablet dinyatakan hancur. Tablet tidak bersalut mempunyai standar waktu hancur 5-15 menit (Lachman dkk, 1994:658).

Uji Disolusi Tablet

Medium dapar phospat pH 5,8 sebanyak 900 ml dimasukan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 50 rpm. Tablet ditimbang dan dimasukkan kedalam labu disolusi. Suhu labu dipertahankan $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kemudian sampel diambil pada menit ke 5, 10, 15, dan 30 setiap pengambilan sampel diambil sebanyak 5 ml. Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maximum parasetamol (Depkes RI, 1995:650).

Cara Analisis penelitian

1. Pendekatan teoritis

Hasil uji sifat fisik dan uji disolusi yang diperoleh dibandingkan dengan persyaratan Farmakope Indonesia IV dan pustaka lainnya.

2. Pendekatan statistik

Hasil uji sifat fisik yaitu kekerasan tablet, kerapuhan, waktu hancur dan hasil uji disolusi yaitu C_{30} yang diperoleh dilakukan uji anava satu jalan dengan taraf kepercayaan 95%. Jika ada perbedaan yang bermakna maka dilanjutkan dengan uji BNT.

Hasil dan Pembahasan

Uji sifat alir granul

Hasil pada tabel 2 menunjukkan bahwa kecepatan alir granul yang di peroleh pada formula I, formula II, dan formula III kurang baik karena tidak memenuhi persyaratan yaitu 10 g/detik.

Tabel 2. Data hasil uji sifat alir granul parasetamol

Replikasi	Kecepatan Alir Granul (g/detik)		
	Formula I	Formula II	Formula III
1	7,82	7,86	7,84
2	7,75	7,76	7,76
3	7,73	7,74	7,75
\bar{x}	7,77	7,78	7,78

Metode granulasi dapat memperbaiki sifat alir karena dapat memperbesar ukuran partikel dan membentuk granul yang lebih teratur. Penambahan bahan pengikat menyebabkan jarak antar partikel semakin dekat, sehingga terbentuk granul (Sulaiman, 2007:135).

Berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan dari kecepatan alir granul parasetamol pada formula I, II dan III. $F_{hitung} (0,075) < F_{tabel} 5\% (5,143)$ (Sugiyono, 2009). Berdasarkan hasil tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi surfaktan tidak berpengaruh terhadap kecepatan alir granul.

Uji keseragaman bobot

Berdasarkan hasil penelitian yang tertera pada tabel 3 menunjukkan bahwa pada formula I, II, III memenuhi semua persyaratan keseragaman bobot tablet yaitu tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari persyaratan yang ditentukan yaitu tablet yang lebih dari 300 mg jika ditimbang satu persatu tidak ada dua tablet yang menyimpang dari bobot rata-ratanya sebesar 5% dan tidak ada satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya sebesar 10% ini dimaksudkan untuk memenuhi sifat alir granul yang baik (Depkes RI, 1979:7).

Uji kekerasan tablet

Tabel 3 Data hasil uji kekerasan tablet parasetamol

Replikasi	Kekerasan Tablet (kg)		
	Formula I	Formula II	Formula III
1	4,05	4,05	4,05
2	4,00	4,95	4,90
3	4,60	5,00	4,80
4	5,05	5,00	5,00
5	5,00	5,00	5,00
\bar{x}	4,54	4,80	4,75

Pada tabel 3 menunjukkan kekerasan tablet parasetamol dari tiga formula masih memenuhi syarat yaitu mempunyai kekerasan antara 4-8 kg (Sulaiman, 2007:199). Berdasarkan hasil

analisis statistik menunjukkan bahwa $F_{hitung} 0,486 < F_{tabel} 5\% (3,885)$. Ini berarti bahwa tidak ada perbedaan kekerasan tablet yang signifikan.

Uji Kerapuhan tablet

Tabel 4. Data hasil uji kerapuhan tablet parasetamol

Replikasi	Kerapuhan tablet (%)		
	Formula I	Formula II	Formula III
1	0,15	0,15	0,30
2	0,15	0,30	0,45
3	0,30	0,15	0,15
\bar{x}	0,20	0,20	0,30

Berdasarkan tabel 4 menunjukkan bahwa kerapuhan tablet parasetamol pada masing-masing formula memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu tablet kehilangan berat lebih kecil dari 0,5% (Lachman dkk, 1994:654).

Berdasarkan hasil analisis statistik diperoleh F hitung (0,800) < F tabel 5% (5,143). Dengan demikian penambahan surfaktan yang berbeda tidak mempengaruhi kerapuhan tablet parasetamol.

Waktu hancur tablet

Tabel 5. Data hasil uji waktu hancur tablet parasetamol

Replikasi	Kerapuhan tablet (%)		
	Formula I	Formula II	Formula III
1	7,12	5,39	4,06
2	6,54	4,27	4,30
3	7,06	5,26	4,23
\bar{x}	6,90	5,07	4,19

Berdasarkan tabel 5 menunjukkan bahwa waktu hancur tablet dari semua formula masih memenuhi persyaratan waktu hancur tablet, yaitu waktu hancur tablet kurang dari 15 menit.

Tablet yang kontak dengan medium air, akan berpenetrasi melalui pori-pori kapiler. Dengan adanya surfaktan maka tablet parasetamol yang kurang larut air menjadi mudah

dibasahi oleh medium sehingga penetrasi air semakin cepat maka ikatan antar partikel menjadi lemah kemudian tablet pecah (Sulaiman, 2007:95-96).

Dari hasil uji waktu hancur tablet hasil analisis statistik didapatkan F hitung (55,304) > F tabel (5,143) menunjukkan adanya perbedaan waktu hancur antar semua formula yang selanjutnya dilakukan uji BNT menunjukkan ada perbedaan yang

sangat nyata antara Formula I, Formula II, dan Formula III dengan taraf kepercayaan 99%.

Uji Disolusi Tablet

Panjang Gelombang Maksimum

Hasil *scanning* Spektrofotometer Ultraviolet didapatkan hasil bahwa larutan baku Parasetamol dalam medium dapar fosfat pH 5,8 mempunyai serapan maksimum 243 nm. Ini berarti bahwa hasil *scanning* sama dengan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV.

Kurva Baku

Data yang didapat menunjukan bahwa semakin besar konsentrasi maka serapannya juga semakin besar. Persamaan kurva baku yang diperoleh dari beberapa seri konsentrasi larutan parasetamol yaitu:

$$Y = 0,96733 x - 0,0707$$

$$r = 0,9878$$

Perhitungan harga r hitung (0,9878) lebih besar dibandingkan dengan r tabel (1%;0,798) sehingga persamaan kuva baku diatas merupakan

persamaan garis linear dan dapat digunakan untuk menentukan kadar parasetamol dalam sampel (Sugiyono, 2006:373).

Uji Disolusi

Untuk obat yang mempunyai kelarutan yang kecil dalam air akan mempengaruhi absorpsi obat dimana adsorbsinya akan menurun. Oleh karena itu agar obat dapat diabsorpsi maka obat tersebut harus larut dalam cairan pada tempat absorpsinya (Martin dkk, 1993:853). Disolusi merupakan proses suatu zat padat masuk kedalam pelarut sehingga dapat terlarut. Disolusi merupakan suatu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavaibilitas (Sulaiman, 2007:209).

Pada penelitian ini uji disolusi digunakan secara *in vitro* karena tidak secara langsung mengukur avaibilitas obat dalam tubuh. Medium yang digunakan adalah dapar fosfat pH 5,8. Larutan dapar digunakan untuk mempertahankan pH dari medium.

Kadar terlarut pada menit ke-30 (C_{30})

Tabel 6 Hasil C_{30} tablet Parasetamol dengan medium dapar fosfat pH 5,8

Replikasi	% parasetamol terlarut pada menit ke-30 (C_{30})		
	Formula I	Formula II	Formula III
1	67,41	88,94	91,36
2	64,74	81,46	90,73
3	70,12	89,21	91,04
\bar{x}	67,42	86,54	91,04

Tabel 8 menunjukkan bahwa formula II dan III dengan konsentrasi 0,15% dan 0,20% memenuhi syarat pada Farmakope Indonesia edisi IV karena memiliki % parasetamol terlarut yang lebih dari 80%. Sedangkan FI yang mempunyai PVP dengan konsentrasi 0,10%, hasil disolusinya kurang dari 80% sehingga tidak memenuhi syarat. Dengan demikian konsentrasi PVP yang lebih dari 0,15% menghasilkan tablet parasetamol yang baik.

Salah satu faktor yang mempengaruhi disolusi tablet adalah ada tidaknya bahan pembasah. Adanya PVP sebagai bahan polimer maka dapat membantu kelarutan tablet parasetamol (Sulaiman, 2007:211).

PVP sebagai bahan pembasah mampu menurunkan sudut kontak dengan meningkatkan daya basah melalui cairan sehingga waktu hancur meningkat dan akan mudah terdisolusi.

Berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi polimer polivinil pirolidon maka konsentrasi pada menit ke 30 semakin tinggi karena didapatkan $F_{hitung} (10,010) > F_{tabel} (5,143)$ (Sugiyono, 2009). Hasil uji BNT menunjukkan ada perbedaan yang sangat nyata antara Formula I, Formula

II dan Formula III dengan taraf kepercayaan 99%.

Kesimpulan

Semakin besar konsentrasi polivinil pirolidon dalam tablet parasetamol maka waktu hancurnya semakin cepat dan semakin meningkat disolusi yang ditunjukkan dengan C_{30} semakin tinggi. Tablet parasetamol dengan konsentrasi polivinil pirolidon 0,15% dan 0,20% menunjukkan hasil disolusi yang memenuhi syarat dari Farmakope Indonesia yaitu disolusinya tidak kurang dari 80%.

Daftar Pustaka

- Aiache, J.M., Devissaguet,J., 1993. *Farmasetika 2, (Terjemahan)*. Soeratri, Widji, Surabaya: Airlangga University Press. 172-197.
- Abdou HM,. *Dissolutions Bioavailability and Bioequivalence*. Mark publishing Co. 1989.
- Agoes, G. 2006. *Pengembangan Sediaan farmasi*. Bandung : ITB. Hlm 188, 192, 191, 190, 189, 180, 173.
- Anief, M. 2002. *Farmasetika*.Yogyakarta: UGM Press. Hal 211

- Ansel, H. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Ed ke 4. Penerjemah,, Farida, 1. Jakarta : UI Press. Terjemahan dari : Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. Hlm 96, 224, 247, 252, 255, 266, 269, 212, 271, 264, 263, 261, 244, 246.
- Arikunto, S. 2005. *Manajemen Penelitian*. Jakarta: Rineka cipta. Hlm 47.
- Banker, G.S. 1979. *Modern Pharmaceutics*. USA : Mack Publishing Company. Hlm 381, 382.
- Chiou W.L., Riegelman S, *Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System*. S.of pharm.Sci 60(9). 1971: 1281-1302.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia*. Ed ke 3. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 6, 7, 338, 59, 354, 37.
- _____. 1995. *Farmakope Indonesia*. Ed ke 4. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hlm 5, 515, 649, 650, 687, 404, 595.
- Geneidi, A. SH., Ali, A.A., Salama, R.B., 1978. *Solid Dispartions of Nitrofurantoin, Ethotoin and Cumarin with PEG 6000 and their Coprecipitates with Povidone 25.000*, Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.67. No 1 Januari 1978. 114-115.
- Lachman, L., Lieberman, HA., Kanig, J.L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Ed ke 3. Penerjemah: Siti Suyatmi. Jakarta: UI Press. Terjemahan dari: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Hlm 482, 987, 659, 655, 654, 653, 651, 667;668, 658, 699, 656, 690, 706-706, 703, 702, 698, 647.
- Martin A., Swarbick, J., Cammarata A. 1993. *Farmasi Fisik Dasar-Dasar farmasi Fisik dalam Ilmu farmasetika*. Ed ke 3. Penerjemah: Yoshita. Jakarta: UI Press. Terjemahan dari : Physical Pharmacy. Hlm 845-846, 966; 1135.
- Mulya dan Suherman. 1995. *Analisis Instrumental*. Surabaya: Universitas Airlangga. Hal 33-34.
- Simonelli, A.P., Metha, S.C., and Higuchi, W.I., 1969. *Dissolution Rates of High energy Polyvinilpyrrolidone (PVP)*

- Sulfathiazole Coprecipitate*, J Pharm. Sci. 538-549.
- Sulaiman, T.N.S. 2007. *Teknologi Formulasi Sediaan Tablet*. Yogyakarta: Laboratorium Teknologi Farmasi UGM. Hlm 211, 149, 150, 209, 207, 200, 199, 203.
- Sugiyono. 2006. *Statistik Untuk Penelitian*. Bandung : Alfabeta.
- Sugiyono. 2009. *Stastistik Untuk Penelitian*. Bandung : Alfabeta.
- Sutriyo, Rosmaladew, Febrian HF. 2005. Pengaruh Polivinil Piroolidon terhadap laju disolusi Furosemid dalam sistem dispersi padat. *Majalah ilmu kefarmasian II*: 30-42.
- Tan, H.T, and Rahardja, K. 2002. *Obat-Obat Penting*. Jakarta: PT. Elex Media Compatindo Kelompok Gramedia. Hlm 318.
- Voigt, R. 1995. *Pelajaran Teknologi Farmasi*. Ed ke 5. Penerjemah: Noerono. Yogyakarta: UGM Press. Terjemahan dari: Lehrguch Der Pharmazeutischen Technologi. Hlm. 2004, 223, 211,204, 205, 225, 171, 259, 202, 210,
- Wade A, Weller J. 1994. *Handbook Of Pharmazeutical Excipients*. Second Edition.London: American Pharmaceutical Association Society of Breat Writain. Hlm 84.
- Rowe, P.C., Sheskey., S.C. Owen., 2003, *Handbook Of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition.,* American pharmacist Association and pharmaceutical Press, Washington D.C. and London. Hlm. 508.